

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/003755

International filing date: 04 March 2005 (04.03.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP
Number: 2004-062321
Filing date: 05 March 2004 (05.03.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 31 March 2005 (31.03.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

10. 3. 2005

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 4 年 3 月 5 日
Date of Application:

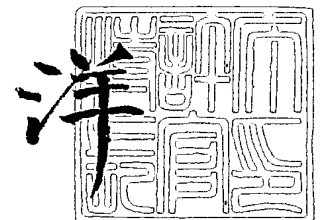
出 願 番 号 特 願 2 0 0 4 - 0 6 2 3 2 1
Application Number:
[ST. 10/C] : [J P 2 0 0 4 - 0 6 2 3 2 1]

出 願 人 大 正 製 薬 株 式 有 限 公 司
Applicant(s):

2 0 0 5 年 3 月 7 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



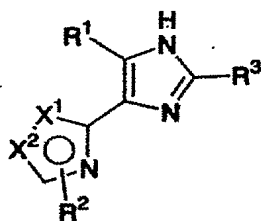
【書類名】 特許願
【整理番号】 00YA-P3644
【あて先】 特許庁長官殿
【発明者】
 【住所又は居所】 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社内
 【氏名】 佐藤 正和
【発明者】
 【住所又は居所】 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社内
 【氏名】 松永 結子
【発明者】
 【住所又は居所】 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社内
 【氏名】 浅沼 肇
【発明者】
 【住所又は居所】 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社内
 【氏名】 小綱 武史
【発明者】
 【住所又は居所】 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社内
 【氏名】 池田 明子
【特許出願人】
 【識別番号】 000002819
 【氏名又は名称】 大正製薬株式会社
 【代表者】 上原 明
【代理人】
 【識別番号】 100115406
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 佐鳥 宗一
 【電話番号】 03-3985-1147
【選任した代理人】
 【識別番号】 100074114
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 北川 富造
【手数料の表示】
 【予納台帳番号】 003551
 【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
 【物件名】 特許請求の範囲 1
 【物件名】 明細書 1
 【物件名】 要約書 1
 【包括委任状番号】 0217520
 【包括委任状番号】 9703058

【書類名】 特許請求の範囲

【請求項 1】

式

【化 1】



{式中、 X^1 及び X^2 は相異なって硫黄原子又は炭素原子を表し、

R^1 はフェニル基；

ハロゲン原子、炭素原子数 1～6 個のアルキル基、炭素原子数 1～6 個のアルコキシ基、ニトロ基、ヒドロキシル基及び炭素原子数 1～6 個のアルキルアミノ基から選ばれる 1～5 個で置換されたフェニル基；

N、O 及び S から選ばれるヘテロ原子を含んでいても良い 5～7 員の芳香環又は非芳香環で縮合したフェニル基；

ピリジル基；又は

N、O 及び S から選ばれるヘテロ原子を含んでいても良い 5～7 員の芳香環又は非芳香環で縮合したピリジル基を示し、

R^2 は水素原子、ハロゲン原子、炭素原子数 1～6 個のアルキル基、炭素原子数 1～6 個のアルコキシ基、炭素原子数 1～6 個のアシル基又は炭素原子数 1～5 個のヒドロキシアシル基を示し、

R^3 はフェニル基；

ハロゲン原子、炭素原子数 1～6 個のアルキル基、炭素原子数 1～6 個のアルコキシ基、カルバモイル基及びシアノ基から選ばれる 1～5 個で置換されたフェニル基；

式 $-(CH_2)_p-A-R^4$ (式中、 p は 0～5 の整数であり、 A は $-CO_2-$ 、 $-NHCO-$ 又は $-CONH-$ であり、 R^4 は水素原子、炭素原子数 1～6 個のアルキル基、炭素原子数 3～7 個のシクロアルキル基、アリール基、置換アリール基、複素環基、置換複素環基、アリールアルキル基、置換アリールアルキル基、複素環アルキル基又は置換複素環アルキル基を示す。)で示される基；又は

式 $-(CH_2)_q-NR^5R^6$ (式中、 q は 0～5 の整数であり、 R^5 及び R^6 は同一若しくは相異なって水素原子、炭素原子数 1～6 個のアルキル基、炭素原子数 3～7 個のシクロアルキル基、アリール基、置換アリール基、複素環基、置換複素環基、複素環アルキル基又は置換複素環アルキル基を示す。)で示される基を示す。}

で表されるチアゾリルイミダゾール誘導体又はその医薬上許容される塩。

【請求項 2】

R^2 が水素原子、ハロゲン原子又は炭素原子数 1～6 個のアルキル基である請求項 1 に記載のチアゾリルイミダゾール誘導体又はその医薬上許容される塩。

【請求項 3】

R^2 が炭素原子数 1～6 個のアルキル基である請求項 1 に記載のチアゾリルイミダゾール誘導体又はその医薬上許容される塩。

【請求項 4】

R^2 がメチル基である請求項 1 に記載のチアゾリルイミダゾール誘導体又はその医薬上許容される塩。

【請求項 5】

請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載のチアゾリルイミダゾール誘導体又はその医薬上許容される塩を有効成分とする ALK 5 阻害剤。

【請求項 6】

糸球体腎炎、糖尿病性腎症、肝線維化症、肝硬変、肺線維化症、増殖性硝子体網膜症、脱毛症治療剤又は育毛剤である請求項 5 に記載の A L K 5 阻害剤。

【請求項 7】

外用剤である請求項 5 又は 6 に記載の A L K 5 阻害剤。

【請求項 8】

A L K 5 阻害剤を有効成分とする毛包細胞増殖促進剤。

【請求項 9】

A L K 5 阻害剤を有効成分とする発毛剤又は育毛剤。

【書類名】明細書

【発明の名称】チアゾリルイミダゾール誘導体

【技術分野】

【0001】

本発明は、TGF- β のI型受容体であるactivin receptor-like kinase 5 (ALK5)の阻害作用を有する化合物に関するものである。またALK5の機能阻害物質を有効成分とする毛包細胞増殖促進剤、発毛剤及び育毛剤に関するものである。

【背景技術】

【0002】

Transforming growth factor- β (TGF- β)は、activin, BMPなどと共にTGF- β スーパーファミリーに属する分子である。TGF- β からのシグナルを細胞内に伝達する受容体は、I型及びII型の2種類があり、共に細胞内にセリン/スレオニンカイネース領域を有する。TGF- β が受容体に結合すると、II型受容体がI型受容体をリン酸化し、その結果I型受容体が活性化され、Smad2/3経路又はTAB1/TAK1経路を介して核へシグナルが伝達される。

TGF- β は極めて多様な生理作用を有することが明らかにされているが、そのひとつとして、細胞外マトリックス構成蛋白質の産生促進と分解抑制を介して、細胞外マトリックスを組織に蓄積させる作用を有することがよく知られている（非特許文献1）。このため、TGF- β の持続的な産生亢進やシグナル伝達系の活性化が、多くの線維化疾患を引き起こす原因となっている。例えば、腎臓においては、糸球体腎炎、糖尿病性腎症などの腎疾患における腎間質の線維化や糸球体硬化にTGF- β が深く関与していることが（非特許文献2及び3）、また肝臓においては、TGF- β が非実質細胞の細胞外マトリックスの産生を促し、肝線維化症、肝硬変の発症に関与することが示されている（非特許文献4）。その他にも、肺線維化症、増殖性硝子体網膜症など、多数の線維化を伴う難病の病因として、TGF- β の機能亢進による細胞外マトリックスの蓄積が挙げられる。

ALK5の阻害剤はTGF- β /Smadシグナルを遮断することによってTGF- β によって惹起される細胞外マトリックスの蓄積を抑制することが報告されており（非特許文献5）、腎、肝、肺などの線維化に伴う様々な疾患に対する治療又は予防のための医薬品として有用であると考えられる。

【0003】

一方、TGF- β は、上皮細胞、血管内皮細胞、血球細胞、リンパ球など多くの細胞に対して、強力な増殖抑制作用を示すことが知られている（非特許文献6）。毛包においては、TGF- β の発現亢進により毛包細胞の増殖抑制/アポトーシスが誘導され、毛周期が成長期から休止期に移行することが報告されており、TGF- β が脱毛症の進展に深く関与していることが明らかにされてきた（非特許文献7及び8）。

【0004】

しかしながら、毛包細胞の増殖抑制/アポトーシスに、TGF- β 受容体からのどのシグナル伝達経路が主要に関与するかは十分に解明されておらず、ALK5阻害剤によるTGF- β /Smadシグナルの遮断に基づく脱毛症の予防/治療効果については、未だ報告がない。

【0005】

また、TGF- β のI型受容体であるactivin receptor-like kinase 5 (ALK5)の阻害作用を有する物質としては、特許文献1～5等に記載されているが、本発明のチアゾリルイミダゾール化合物は知られていない。

また本発明の化合物と類似した構造を有するイミダゾール化合物は特許文献6～12等により公知であるが、これらの化合物についてはactivin receptor-like kinase 5 (ALK5)の阻害作用は報告されていない。

【0006】

【非特許文献1】 Massague, Ann Rev Cell Biol 6, 597-641 (1990)

【非特許文献2】 Okudaら, J Clin Invest 86, 453-462 (1990)

【非特許文献3】 Borderら, Nature 346, 371-374 (1990)

【非特許文献4】 Barnardら, Biochim Biophys Acta 1032, 79-87 (1990)

- 【非特許文献 5】 Grygielko ら, ASN 2002 F-FC022
【非特許文献 6】 Soma ら, J Invest Dermatol 111, 948-954 (1998)
【非特許文献 7】 Foitzik ら, FASEB J 14, 752-760 (2000)
【特許文献 1】 国際特許公開 W000/61576 号明細書
【特許文献 2】 国際特許公開 W001/72737 号明細書
【特許文献 3】 国際特許公開 W001/62756 号明細書
【特許文献 4】 国際特許公開 W002/40468 号明細書
【特許文献 5】 国際特許公開 W003/87304 号明細書
【特許文献 6】 国際特許公開 W099/03837 号明細書
【特許文献 7】 国際特許公開 W096/03387 号明細書
【特許文献 8】 国際特許公開 W003/62215 号明細書
【特許文献 9】 国際特許公開 W001/85723 号明細書
【特許文献 10】 国際特許公開 W001/44203 号明細書
【特許文献 11】 日本特許公開 JP2001163861 号明細書
【特許文献 12】 日本特許公開 JP07112975 号明細書

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

本発明は、TGF- β の I 型受容体である ALK5 を阻害する物質の提供及び新規な作用に基づく発毛剤又は育毛剤を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0008】

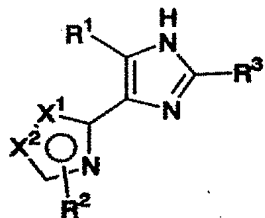
本発明者らは、課題を解決するために種々検討した結果、ALK5 阻害剤が TGF- β による毛包細胞の増殖抑制を阻害することを見出し、また、ある種の化合物が ALK5 を阻害することを見出し本発明を完成した。

【0009】

すなわち本発明は、式

【0010】

【化 1】



【0011】

式中、X¹ 及び X² は相異なって硫黄原子又は炭素原子を表し、

R¹ はフェニル基；

ハロゲン原子、炭素原子数 1～6 個のアルキル基、炭素原子数 1～6 個のアルコキシ基、ニトロ基、ヒドロキシ基及び炭素原子数 1～6 個のアルキルアミノ基から選ばれる 1～5 個で置換されたフェニル基；

N、O 及び S から選ばれるヘテロ原子を含んでいても良い 5～7 員の芳香環又は非芳香環で縮合したフェニル基；

ピリジル基；又は

N、O 及び S から選ばれるヘテロ原子を含んでいても良い 5～7 員の芳香環又は非芳香環で縮合したピリジル基を示し、

R² は水素原子、ハロゲン原子、炭素原子数 1～6 個のアルキル基、炭素原子数 1～6 個のアルコキシ基、炭素原子数 1～6 個のアシル基又は炭素原子数 1～5 個のヒドロシアルキル基を示し、

R^3 はフェニル基；

ハロゲン原子、炭素原子数1～6個のアルキル基、炭素原子数1～6個のアルコキシ基、カルバモイル基及びシアノ基から選ばれる1～5個で置換されたフェニル基；

式 $-(CH_2)_p-A-R^4$ (式中、 p は0～5の整数であり、 A は $-CO_2-$ 、 $-NHCO-$ 又は $-CONH-$ であり、 R^4 は水素原子、炭素原子数1～6個のアルキル基、炭素原子数3～7個のシクロアルキル基、アリール基、置換アリール基、複素環基、置換複素環基、アリールアルキル基、置換アリールアルキル基、複素環アルキル基又は置換複素環アルキル基を示す。)で示される基；又は

式 $-(CH_2)_qNR^5R^6$ (式中、 q は0～5の整数であり、 R^5 及び R^6 は同一若しくは相異なって水素原子、炭素原子数1～6個のアルキル基、炭素原子数3～7個のシクロアルキル基、アリール基、置換アリール基、複素環基、置換複素環基、複素環アルキル基又は置換複素環アルキル基を示す。)で示される基を示す。}で表されるチアゾリルイミダゾール誘導体又はその医薬上許容される塩である。

また、他の本発明は、前記チアゾリルイミダゾール誘導体又はその医薬上許容される塩を有効成分とするALK5阻害剤である。

また、他の本発明は、TGF- β 受容体のシグナル伝達に参与するALK5の機能を阻害する物質を有効成分とする育毛剤であり、従来の育毛剤の作用機序とは異なる、全く新しい概念のものである。

【0012】

好ましい本発明に係る化合物は、 R^2 が水素原子、ハロゲン原子又は炭素原子数1～6個のアルキル基である化合物であり、より好ましくは炭素原子数1～6個のアルキル基である化合物であり、更に好ましくはメチル基である化合物である。

【0013】

本明細書において用いられる「育毛剤」という用語は、発毛誘導、毛成長促進、脱毛予防などの目的で使用される医薬品又は医薬部外品を意味しているが、この用語は最も広義に解釈する必要がある、いかなる意味においても限定的に使用してはならない。本発明の育毛剤を医薬として用いる場合、適用対象としては、例えば円形脱毛症や男性型脱毛症の改善あるいは予防などを挙げることができるが、本発明の育毛剤の適用対象はこれらに限定されることはない。

本発明においては、ALK5の機能を阻害する物質が、毛包細胞の機能低下の改善剤又は予防剤となることを示している。

【0014】

ALK5の機能を阻害する物質とは、TGF- β 受容体からのシグナル伝達に際して、Smad2及びSmad3がリン酸化されることを抑制する物質であり、例えば、本発明の請求項1～4に記載されている化合物等を上げることができる。かかる作用機序により、毛髪ケラチンの産生細胞である毛包細胞に対するTGF- β の増殖抑制作用を完全に阻害することができるため、これまでの育毛剤では効果が得られなかった症状にも有効であることが予想される。

さらに他の作用点を有する発毛剤、育毛剤との組み合わせにより相乗的な効果を期待できる。

【0015】

本発明の育毛剤は、それぞれの物質に基づき、種々の投与量及び投与形態で投与することができるが、投与を継続する必要性から、塗布、あるいは経口投与することが好ましい。投与量は、一概には数値化できないが、例えば、化合物1～47においては、投与量は、0.0001～10重量%、好ましくは0.001～5重量%、更に好ましくは0.001～1重量%程度を、ローション剤、軟膏剤又はゲル剤として塗布投与により、あるいは1～100mg/kg程度を、散剤、錠剤又はカプセル剤として経口投与により投与する必要があると考えられる。尚、これらの製剤化は、通常の製剤化技術を使用することができる。

本発明の育毛剤の形態は特に限定されるものではないが、外用での使用では、ALK5阻害

剤、例えば化合物 1-47 を有効成分とする育毛剤は水溶性組成物の形態で提供されることが好ましい。このような水溶性組成物の製造には、一般的には、医薬品、医薬部外品又は化粧品の製造に用いられる各種の添加物（保湿剤、増粘剤、防腐剤、酸化防止剤、香料、色剤等）を用いることができる。本発明の育毛剤は、例えばヘマトニック、ヘアオイル、ヘアムース、ゲルなどの調髪用組成物、シャンプー、リンスなどの洗髪用組成物、或いは軟膏などとして提供することが可能である。

【0016】

本発明の育毛剤を液剤とする場合には、ALK5阻害剤、例えば化合物 1-47 で表される化合物を精製水、リン酸緩衝液等の適当な緩衝液、生理的食塩水、リンガー溶液、ロック溶液等の生理的塩類溶液、エタノール、グリセリン及び慣用される界面活性剤等と適当に組み合わせた滅菌された水溶液、非水溶液、懸濁液、リポソーム又はエマルジョンとして調製され、頭皮用液状製剤として局所的に投与される。またその際、液状製剤を直接頭皮に塗布してもよく、スプレー等の射出ノズルを用いて塗布してもよい。

【0017】

本発明の育毛剤を半固形製剤とする場合には、ALK5阻害剤、例えば化合物 1-47 で表される化合物を脂肪、脂肪油、ラノリン、ワセリン、パラフィン、蠟、硬膏剤、樹脂、プラスチック、グリコール類、高級アルコール、グリセリン、水、乳化剤、懸濁化剤等と混和して軟膏、クリーム等の外用として局所投与できる。

【0018】

本発明の育毛剤を固形製剤とする場合には、ALK5阻害剤、例えば化合物 1-47 で表される化合物、を適当な添加剤と適宜混合して、散剤、粉剤等の外用剤として、又は、溶剤に用時溶解又は懸濁して頭皮に塗布するための固形製剤としてもよい。

【0019】

また、経口での使用では、ALK5阻害剤、例えば化合物 1-47 を製剤上許容しうる担体（賦形剤、結合剤、崩壊剤、矯味剤、矯臭剤、乳化剤など）、希釈剤、溶解補助剤などと配合して得られる医薬組成物を通常の方法に従って製剤して得られる錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤、懸濁剤、溶液剤などの形態で提供されることが望ましい。

【0020】

本発明において、ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子である。

炭素原子数 1-6 個のアルキル基とは炭素原子 1-6 個を有する直鎖又は分岐鎖状の飽和又は不飽和のアルキル基を意味し、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、sec-ブチル基、n-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、n-ヘキシル基、ビニル基、アリル基、イソプロペニル基、ブテニル基、イソブチレニル基、イソプレニル基、アセチレニル基などを挙げることができる。

【0021】

炭素原子数 1-6 個のアルコキシ基とは炭素原子 1-6 個を有する直鎖又は分岐鎖状のアルコキシ基を意味し、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、アリルオキシ基などを挙げることができる。

【0022】

炭素原子数 1-6 個のアルキルアミノ基とは、炭素原子数 1-6 個を有する直鎖又は分岐鎖状のモノ又はジアルキルアミノ基を意味し、例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、N, N-ジメチルアミノ基などを挙げることができる。

【0023】

N, O 及び S から選ばれるヘテロ原子を含んでも良い 5-7 員の芳香環又は非芳香環で縮合したフェニル基とは、例えば、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾ[1, 3]ジオキサゾリル基などを挙げることができる。

【0024】

N、O及びSから選ばれるヘテロ原子を含んでいても良い5～7員の芳香環又は非芳香環で縮合したピリジル基とは、例えば、ピラゾロピリジル基、イミダゾピリジル基、トリアゾロピリジル基などと挙げることができる。

【0025】

炭素原子数1～6個のアシル基とは、例えば、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、ヘキサノイル基、ピバロイル基などを挙げるすることができる。

炭素原子数3～7個のシクロアルキル基とは炭素原子3～7個を有するシクロアルキル基を意味し、それらはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などを挙げるすることができる。

アリール基及びアリール部分のアリールとはフェニル、ナフチル、インデニルなどを挙げるすることができる。

【0026】

置換アリール基とは、例えば、ハロゲン原子、炭素原子数1～6個のアルキル基、炭素原子数3～7個のシクロアルキル基、炭素原子数1～6個のアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、カルバモイル基、アミノ基、アシル基、炭素原子数1～6個のアルキルアミノ基、炭素原子数2～6個のアルコキシカルボニル基、炭素原子数1～5個のヒドロキシアルキル基、炭素原子数1～6個のアルキルチオ基、アリール基、複素環基などから選ばれる1～6個の基で置換されたアリール基を挙げるすることができる。

【0027】

複素環基及び複素環部分としては酸素原子、硫黄原子、窒素原子などのヘテロ原子を1～6個含有する飽和又は不飽和の単環式又は多環式複素環基を意味し、例えば、ピロリル基、ピリジル基、イミダゾリル基、インドリル基、キノリル基、オキサゾリル基、ピペリジノ基、モルホリノ基、ベンゾオキサゾリル基、チアゾリル基などを挙げるすることができる。

【0028】

置換複素環基とは、例えば、ハロゲン原子、炭素原子数1～6個のアルキル基、炭素原子数3～7個のシクロアルキル基、炭素原子数1～6個のアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、カルバモイル基、アミノ基、アシル基、炭素原子数1～6個のアルキルアミノ基、炭素原子数2～6個のアルコキシカルボニル基、炭素原子数1～5個のヒドロキシアルキル基、炭素原子数1～6個のアルキルチオ基、アリール基、複素環基などから選ばれる1～6個の基で置換された複素環基を挙げるすることができる。

アリールアルキル基とは、例えば、ベンジル基、フェネチル基などを挙げるすることができる。

【0029】

置換アリールアルキル基とは、例えば、ハロゲン原子、炭素原子数1～6個のアルキル基、炭素原子数3～7個のシクロアルキル基、炭素原子数1～6個のアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、カルバモイル基、アミノ基、アシル基、炭素原子数1～6個のアルキルアミノ基、炭素原子数2～6個のアルコキシカルボニル基、炭素原子数1～5個のヒドロキシアルキル基、炭素原子数1～6個のアルキルチオ基、アリール基、複素環基などから選ばれる1～6個の基で置換されたアリールアルキル基を挙げるすることができる。

【0030】

複素環アルキル基とは、例えば、ピリジルメチル基などを挙げるすることができる。

置換複素環アルキル基とは、例えば、ハロゲン原子、炭素原子数1～6個のアルキル基、炭素原子数3～7個のシクロアルキル基、炭素原子数1～6個のアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、カルバモイル基、アミノ基、アシル基、

炭素原子数 1～6 個のアルキルアミノ基、炭素原子数 2～6 個のアルコキシカルボニル基、炭素原子数 1～5 個のヒドロキシアルキル基、炭素原子数 1～6 個のアルキルチオ基、アリール基、複素環基などから選ばれる 1～6 個の基で置換された複素環アルキル基を挙げることができる。

【0031】

また、医薬上許容される塩とは、アルカリ金属類、アルカリ土類金属類、アンモニウム、アルキルアンモニウムなどとの塩、鉱酸又は有機酸との塩である。それらは、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩、アルミニウム塩、トリエチルアンモニウム塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、酪酸塩、ギ酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、エチルコハク酸塩、ラクツビオン酸塩、グルコン酸塩、グルコヘプトン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、パラトルエンスルホン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩、アジピン酸塩、システインとの塩、N-アセチルシステインとの塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩、よう化水素酸塩、ニコチン酸塩、シュウ酸塩、ピクリン酸塩、チオシアン酸塩、ウンデカン酸塩、アクリル酸ポリマーとの塩、カルボキシビニルポリマーとの塩などを挙げることができる。

【発明の効果】

【0032】

本発明の化合物は TGF- β の I 型受容体である ALK5 の阻害作用を有し、ヒト及び動物における TGF- β の I 型受容体である ALK5 が関わる疾患、例えば抗脱毛症薬及び糖尿病性腎症治療薬として有用である。

この目的のためには、本発明の化合物を常用の増量剤、pH 調節剤、溶解剤などを添加し、常用の製剤技術によって錠剤、顆粒剤、丸剤、カプセル剤、粉剤、液剤、懸濁剤、注射剤などに調整し、経口的あるいは注射剤、塗布剤として投与することができる。

本発明の化合物は、成人の患者に対して 1～1000 mg/日を数回に分けて投与することができる。この投与量は疾病の種類、患者の年齢、体重、症状により適宜増減することができる。

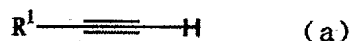
【発明を実施するための最良の形態】

【0033】

本発明の化合物は、例えば以下に示す方法によって合成することができる。すなわち、下記式 (a)

【0034】

【化 2】

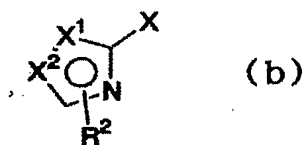


【0035】

(式中、 R^1 は前記と同義である。) で表される化合物と下記式 (b)

【0036】

【化 3】

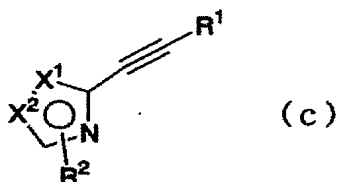


【0037】

(式中、 X^1 , X^2 及び R^2 は前記と同義であり、X はハロゲン原子を示す。) で表される化合物を溶媒中でテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウムなどの触媒と塩基の存在下、カップリング反応を行い、下記式 (c)

【0038】

【化 4】

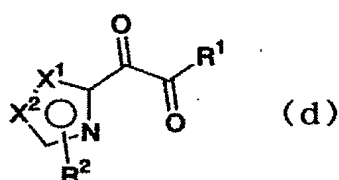


【0039】

(式中、 X^1 、 X^2 、 R^1 及び R^2 は前記と同義である。) で表される化合物を得、更に例えばジメチルスルホキシド中、塩化パラジウム (II) を作用させる等の方法で酸化することにより、下記式 (d)

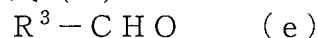
【0040】

【化 5】



【0041】

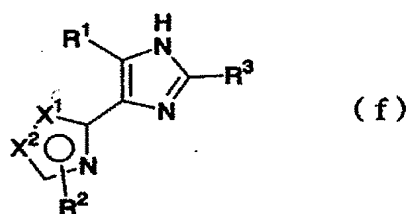
(式中、 X^1 、 X^2 、 R^1 及び R^2 は前記と同義である。) で表される化合物とした後、下記式 (e)



(式中、 R^3 は前記と同義である。) で表される化合物と酢酸アンモニウムとを溶媒中反応させ、下記式 (f)

【0042】

【化 6】



【0043】

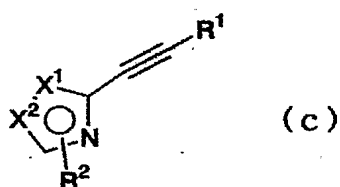
(式中、 X^1 、 X^2 、 R^1 、 R^2 及び R^3 は前記と同義である。) で表される本発明化合物を合成することができる。

【0044】

また、本発明の化合物は、例えば以下に示す方法によっても合成することができる。すなわち、下記式 (c)

【0045】

【化 7】



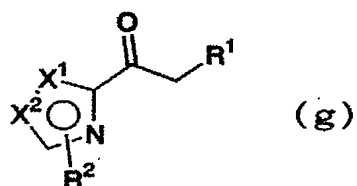
【0046】

(式中、 X^1 、 X^2 、 R^1 及び R^2 は前記と同義である。) で表される化合物を例えば溶媒中

、硫酸水銀 (II) と硫酸を作用させる等の方法で水和することにより、下記式 (g) 又は下記式 (h)

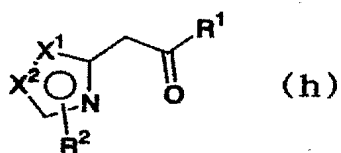
【0047】

【化8】



【0048】

【化9】

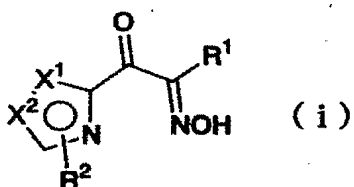


【0049】

(式中、 X^1 , X^2 , R^1 及び R^2 は前記と同義である。) で表される化合物もしくは上記式 (g) と上記式 (h) の混合物とした後、例えば塩酸水溶液中、亜硝酸ナトリウムを作用させる等の方法で下記式 (i) 又は下記式 (j)

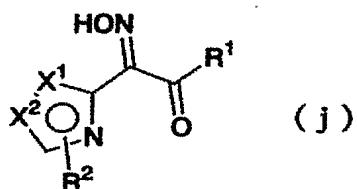
【0050】

【化10】



【0051】

【化11】



【0052】

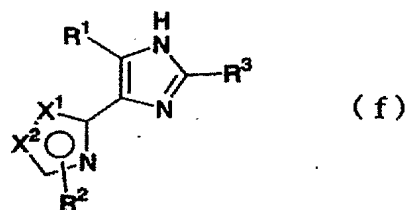
(式中、 X^1 , X^2 , R^1 及び R^2 は前記と同義である。) で表される化合物もしくは上記式 (i) と上記式 (j) の混合物を得、更に下記式 (e)

R^3-CHO (e)

(式中、 R^3 は前記と同義である。) で表される化合物と酢酸アンモニウムとを溶媒中反応させた後、必要に応じて溶媒中、亜リン酸トリエチル等で還元し、下記式 (f)

【0053】

【化12】



【0054】

(式中、 X^1 、 X^2 、 R^1 、 R^2 及び R^3 は前記と同義である。)で表される本発明化合物を合成することができる。

【0055】

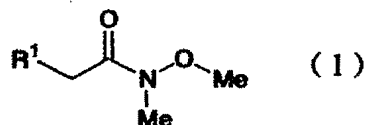
また、本発明の化合物は、例えば以下に示す方法によっても合成することができる。すなわち、下記式(k)



(式中、 R^1 は前記と同義である。)で表される化合物を酸ハライドを経由してN、O-ジメチルヒドロキシルアミンと溶媒中反応させる方法又はN、O-ジメチルヒドロキシルアミンと例えば1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩等の縮合剤で溶媒中縮合させる方法により下記式(1)

【0056】

【化13】

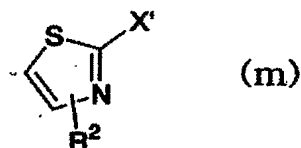


【0057】

(式中、 R^1 は前記と同義である。)で表される化合物を得、下記式(m)

【0058】

【化14】

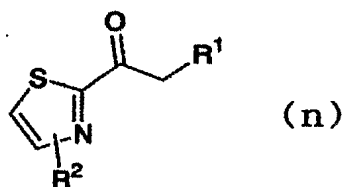


【0059】

(式中、 R^2 は前記と同義であり、 X' はハロゲン原子又は水素原子を示す。)で表される化合物と溶媒中n-ブチルリチウム等の塩基とを反応させ得られたアニオンを上記式(1)と反応させ、下記式(n)

【0060】

【化15】

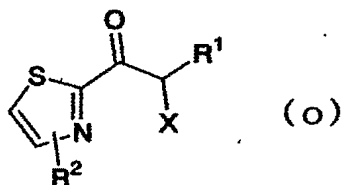


【0061】

(式中、 R^1 及び R^2 は前記と同義であり。)で表される化合物を得、更に溶媒中、臭化銅(II)等によりハロゲン化することにより下記式(o)

【0062】

【化 16】



【0063】

(式中、 R^1 及び R^2 は前記と同義であり、X はハロゲン原子を示す。) で表される化合物とした後、下記式 (p)

【0064】

【化 17】

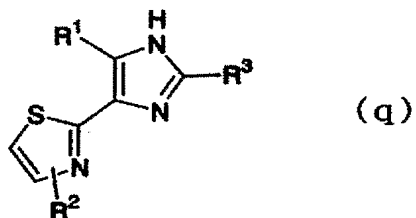


【0065】

(式中、 R^3 は前記と同義である。) で表される化合物と溶媒中反応させることにより下記式 (q)

【0066】

【化 18】



【0067】

(式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は前記と同義である。) で表される本発明化合物を合成することができる。

【0068】

上記反応で塩基を用いる場合の塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、ジメチルナトリウム、水素化ナトリウム、ナトリウムアミド、tert-ブチルカリウム等のアルカリ金属塩類、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、ピロリジン、ピペリジン等のアミン類、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等である。反応溶媒としては、水、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、tert-ブチルアルコール等のアルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ピリジン、塩化メチレン、クロロホルム、アセトン、酢酸等の反応に不活性な溶媒を用いることができる。

【実施例】

【0069】

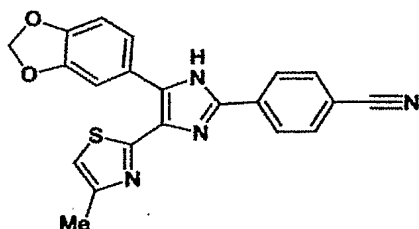
以下、実施例及び試験例により本発明をさらに詳細に説明する。

実施例 1

化合物 8 の合成

【0070】

【化 19】



【0071】

(1) 2-ヨード-4-メチルチアゾール (2.50g) のアセトニトリル溶液 (50ml) 溶液にトリエチルアミン (25ml) とテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (642mg) と 5-エチニル-ベンゾ[1,3]ジオキソール (1.79g) を加え、還流条件下で 4 時間攪拌した。溶媒を留去後、得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで酢酸エチルとクロロホルムとヘキサンの混合溶媒を用いて精製し、2-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルエチニル-4-メチルチアゾール (2.38g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2.49 (3H, d, $J = 0.9\text{Hz}$), 6.01 (2H, s), 6.81 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 6.91 (1H, d, $J = 0.9\text{Hz}$), 7.01 (1H, d, $J = 1.6\text{Hz}$), 7.13 (1H, dd, $J = 8.1, 1.6\text{Hz}$)

【0072】

(2) 2-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルエチニル-4-メチルチアゾール (1.91g) のジメチルスルホキシド (13ml) 溶液に塩化パラジウム (II) (139mg) を加え、 125°C で 3 時間攪拌した。酢酸エチルで希釈し、ろ過後、水と飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒を用いて精製し、1-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-2-(4-メチルチアゾール-2-イル)-エタン-1, 2-ジオン (960mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2.52 (3H, d, $J = 0.9\text{Hz}$), 6.09 (2H, s), 6.88 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.40 (1H, d, $J = 0.9\text{Hz}$), 7.48-7.54 (2H, m)

【0073】

(3) 1-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-2-(4-メチルチアゾール-2-イル)-エタン-1, 2-ジオン (893mg) と 4-シアノベンズアルデヒド (510mg) の酢酸 (40ml) 溶液に塩化アンモニウム (1.50g) を加え、還流条件下で 4 時間攪拌した。溶媒を留去後、アンモニア水で中和し、クロロホルムで 2 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をメタノールとクロロホルムを溶媒として再結晶して精製し、4-[5-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-4-(4-メチルチアゾール-2-イル)イミダゾール-2-イル]ベンゾニトリル (575mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 2.36 (3H, s), 6.10 (2H, s), 7.06 (1H, d, $J = 7.6\text{Hz}$), 7.20 (1H, s), 7.55 (1H, bd, $J = 7.6\text{Hz}$), 7.73 (1H, bs), 7.97 (2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 8.26 (2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 13.05 (1H, bs)

【0074】

対応する原料を用いて実施例 1 と同様の操作を行い、表 1 に示した化合物 1, 3, 5, 10, 12, 14, 16, 17 を得た。

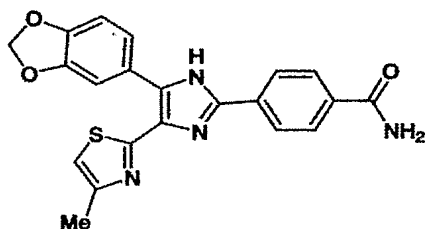
【0075】

実施例 2

化合物 9 の合成

【0076】

【化 20】



【0077】

実施例 1 で合成した化合物 4-[5-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-4-(4-メチルチアゾール-2-イル)イミダゾール-2-イル]ベンゾニトリル (575mg) のtert-ブタノール (100ml) 溶液に水酸化カリウム (584mg) を加え還流条件下で一晩攪拌した。溶媒を留去後、酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をメタノール溶媒で再結晶し、4-[5-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-4-(4-メチルチアゾール-2-イル)イミダゾール-2-イル]ベンズアミド (556mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 2.36 (3H, s), 6.10 (2H, s), 7.05 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.18 (1H, s), 7.42 (1H, bs), 7.58 (1H, bd, J = 8.1Hz), 7.75 (1H, bs), 7.94-8.08 (3H, m), 8.15 (2H, d, J = 8.2Hz), 12.87 (1H, bs)

融点: 276.0-277.0°C

【0078】

対応する原料を用いて実施例 2 と同様の操作を行い、表 1 に示した化合物 2, 4, 6, 11, 13, 15, 18 を得た。

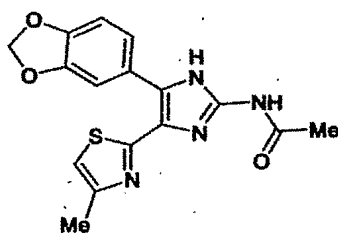
【0079】

実施例 3

化合物 20 の合成

【0080】

【化 21】



【0081】

(1) ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル酢酸 (30.0g) のトルエン (200ml) 溶液に塩化チオニル (39.6g) とジメチルホルムアミド 1 滴を加え、60°C で 2 時間半攪拌し、溶媒を留去して未精製のベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルアセチルクロリドを得た。N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (19.5g) のトルエン (200ml) 溶液に 0°C で水酸化ナトリウム (20.0g) の水 (150ml) 溶液を加え、さらに未精製のベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルアセチルクロリドを加え 3 時間攪拌した。反応混合物をトルエンで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、未精製の 2-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-N-メトキシ-N-メチルアセトアミド (35.4g) を得た。

【0082】

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.19 (3H, s), 3.64 (3H, s), 3.67 (2H, s), 5.82 (2H, s), 6.71-6.83 (3H, m)

【0083】

(2) 4-メチルチアゾール (8.0g) のテトラヒドロフラン (150ml) 溶液に 2.6mol/l n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (34ml) を -70°C で滴下し、30 分間攪拌した。さら

に 2-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-N-メトキシ-N-メチルアセトアミド (20.0g) テトラヒドロフラン (20ml) 溶液を滴下し、1時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒を用いて精製し、2-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-1-(4-メチルチアゾール-2-イル) エタノン (19.3g) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2.56 (3H, d, $J = 0.9\text{Hz}$), 4.34 (2H, s), 5.93 (2H, s), 6.76 (1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 6.80 (1H, dd, $J = 7.8, 1.6\text{Hz}$), 6.86 (1H, d, $J = 1.6\text{Hz}$), 7.25 (1H, q, $J = 0.9\text{Hz}$)

【0084】

(3) 2-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-1-(4-メチルチアゾール-2-イル) エタノン (19.3g) の酢酸エチル (200ml) とクロロホルム (200ml) の混合溶液に臭化銅(II) (24.7g) を加え還流条件下3時間攪拌した。反応混合物を濾過後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで酢酸エチルとクロロホルムの混合溶媒を用いて精製し、2-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-2-ブロモ-1-(4-メチルチアゾール-2-イル) エタノン (8.96g) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2.54 (3H, d, $J = 0.8\text{Hz}$), 5.94-5.99 (2H, m), 6.75 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 6.78 (1H, s), 7.09 (1H, dd, $J = 8.0, 1.9\text{Hz}$), 7.21 (1H, d, $J = 1.9\text{Hz}$), 7.32 (1H, q, $J = 0.8\text{Hz}$)

【0085】

(4) 2-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-2-ブロモ-1-(4-メチルチアゾール-2-イル) エタノン (1.83g) のアセトニトリル (20ml) 溶液に1-アセチルグアニジン (1.63g) を加え、還流条件下16時間攪拌した。溶媒を留去後、クロロホルムで希釈し、水、食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をNH型のシリカゲル (富士シリシア化学株式会社製 Chromatorex) カラムクロマトグラフィーでクロロホルムとヘキサンの混合溶媒を用いて溶出後、酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒を用いて再結晶し、N-[5-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-4-(4-メチルチアゾール-2-イル) イミダゾール-2-イル] アセトアミド (590mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 2.09 (3H, s), 2.34 (3H, d, $J = 0.9\text{Hz}$), 6.07 (2H, s), 6.98 (1H, d, $J = 8.2\text{Hz}$), 7.13 (1H, d, $J = 0.9\text{Hz}$), 7.45 (1H, dd, $J = 8.2, 1.7\text{Hz}$), 7.78 (1H, d, $J = 1.7\text{Hz}$), 11.28 (1H, bs), 11.76 (1H, bs)

融点: 187.5-190.0°C

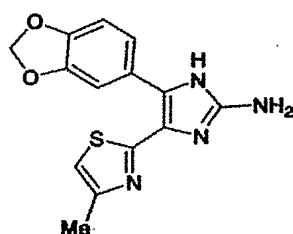
【0086】

実施例 4

化合物 19 の合成

【0087】

【化 22】



【0088】

実施例 3 で合成した化合物 N-[5-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-4-(4-メチルチアゾール-2-イル) イミダゾール-2-イル] アセトアミド (578mg) のメタノール (10ml) と水 (10ml) の混合溶液に濃硫酸 (0.58ml) を加え、還流条件下3時間攪拌した。水酸化カリウム水溶液を加え反応液をアルカリ性にし、クロロホルムで3回抽

出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をNH型のシリカゲル（富士シリシア化学株式会社製 Chromatorex）カラムクロマトグラフィーでメタノールとクロロホルムの混合溶媒を用いて溶出後、クロロホルムとヘキサンの混合溶媒を用いて再結晶し、5-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-4-（4-メチルチアゾール-2-イル）イミダゾール-2-イルアミン(260mg)を得た。

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2.39 (3H, d, $J = 0.9\text{Hz}$), 6.00 (2H, s), 6.60 (1H, d, $J = 0.9\text{Hz}$), 6.84 (1H, d, $J = 7.9\text{Hz}$), 7.15 (1H, dd, $J = 7.9, 1.7\text{Hz}$), 7.19 (1H, d, $J = 1.7\text{Hz}$)

融点: 205.5-208.0°C

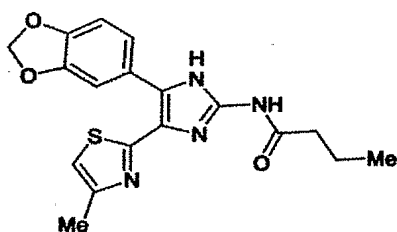
【0089】

実施例 5

化合物 21 の合成

【0090】

【化23】



【0091】

実施例 4 で合成した化合物 5-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-4-（4-メチルチアゾール-2-イル）イミダゾール-2-イルアミン (70mg) のピリジン (0.7ml) 溶液に *n*-ブチルクロリド (36 μl) を加え、室温で2時間半攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をNH型のシリカゲル（富士シリシア化学株式会社製 Chromatorex）カラムクロマトグラフィーでクロロホルム溶媒を用いて精製し、N-[5-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-4-（4-メチルチアゾール-2-イル）イミダゾール-2-イル]ブチルアミド (84mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 0.93 (3H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 1.63 (2H, qt, $J = 7.3, 7.3\text{Hz}$), 2.28-2.41 (5H, m), 6.07 (2H, s), 6.98 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.12 (1H, s), 7.46 (1H, bd, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.79 (1H, bs), 11.25 (1H, bs), 11.78 (1H, bs)

【0092】

対応する原料を用いて実施例 5 と同様の操作を行い、表 1 に示した化合物 22 を得た。

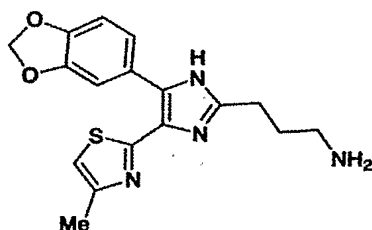
【0093】

実施例 6

化合物 29 の合成

【0094】

【化24】



【0095】

(1) 実施例 1 の (2) で合成した化合物 1-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-2-（4-メチルチアゾール-2-イル）-エタン-1, 2-ジオン (1.50g) と 4-（

1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロイソインドール-2-イル) ブチルアルデヒド (1.78g) のテトラヒドロフラン (55ml) 溶液に酢酸アンモニウム (4.20g) のメタノール (55ml) 溶液を加え、還流条件下2時間半攪拌した。溶媒を留去後クロロホルムで希釈し、飽和炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーでメタノールとクロロホルムの混合溶媒を用いて精製し、2- {3- [5-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-4- (4-メチルチアゾール-2-イル) イミダゾール-2-イル] プロピル} イソインドール-1, 3-ジオン (970mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 2.07 (2H, tt, J = 7.7, 6.8Hz), 2.32 (3H, d, J = 0.9Hz), 2.70 (2H, t, J = 7.7Hz), 3.70 (2H, t, J = 6.8Hz), 6.06 (2H, s), 6.98 (1H, d, J = 8.2Hz), 7.07 (1H, d, J = 0.9Hz), 7.46 (1H, dd, J = 8.2, 1.9Hz), 7.74-7.88 (5H, m), 12.19 (1H, s)

【0096】

(2) 2- {3- [5-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-4- (4-メチルチアゾール-2-イル) イミダゾール-2-イル] プロピル} イソインドール-1, 3-ジオン (928mg) のエタノール (50ml) 溶液にヒドラジン-水和物 (984mg) を加え、還流条件下3時間攪拌した。溶媒を留去後、得られた残渣をNH型のシリカゲル (富士シリシア化学株式会社製 Chromatorex) カラムクロマトグラフィーでメタノールとクロロホルムの混合溶媒を用いて精製し、3- [5-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-4- (4-メチルチアゾール-2-イル) イミダゾール-2-イル] プロピルアミン (458mg) を得た。

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.90 (2H, tt, J = 6.4, 6.4Hz), 2.43 (3H, d, J = 0.9Hz), 2.84-3.01 (4H, m), 5.99 (2H, s), 6.69 (1H, d, J = 0.9Hz), 6.84 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.26 (1H, dd, J = 8.1, 1.7Hz), 7.38 (1H, d, J = 1.7Hz)

【0097】

対応する原料を用いて実施例6と同様の操作を行い、表1に示した化合物23, 27, 32, 46を得た。

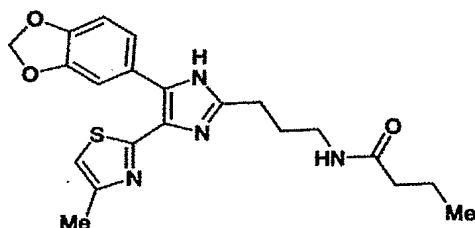
【0098】

実施例7

化合物30の合成

【0099】

【化25】



【0100】

実施例6で合成した化合物3- [5-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-4- (4-メチルチアゾール-2-イル) イミダゾール-2-イル] プロピルアミン (80mg) と酪酸 (25mg) と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物 (38mg) のジメチルホルムアミド (0.8ml) 溶液に1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) -カルボジイミド塩酸塩 (54mg) を加え室温で一晩攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をNH型のシリカゲル (富士シリシア化学株式会社製 Chromatorex) カラムクロマトグラフィーでメタノールとクロロホルムの混合溶媒を用いて溶出後、酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒を用いて再結晶し、N- {3- [5-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-4- (4-メチルチアゾール-2-イル) イミダゾール-

2-イル] プロピル} ブチルアミド (18mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.96 (3H, t, $J = 7.4\text{Hz}$), 1.69 (2H, qt, $J = 7.4, 7.4\text{Hz}$), 1.80-1.94 (2H, m), 2.22 (2H, t, $J = 7.4\text{Hz}$), 2.45 (3H, d, $J = 0.9\text{Hz}$), 2.79 (t, $J = 6.2\text{Hz}$), 3.40 (2H, td, $J = 6.2, 5.9\text{Hz}$), 5.99 (2H, s), 6.03 (1H, bs), 6.72 (1H, s), 6.87 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.39 (1H, bd, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.55 (1H, bs)
融点: 134.0-139.0°C

【0101】

対応する原料を用いて実施例7と同様の操作を行い、表1に示した化合物24, 25, 26, 28, 33, 47を得た。

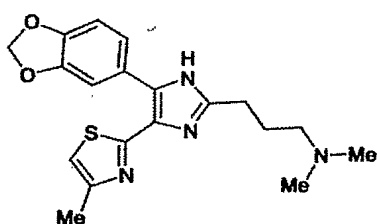
【0102】

実施例8

化合物31の合成

【0103】

【化26】



【0104】

ホルムアルデヒド (73mg) のテトラヒドロフラン (2ml) 溶液に実施例6で合成した化合物3-[5-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-4-(4-メチルチアゾール-2-イル)イミダゾール-2-イル]プロピルアミン (100mg) と酢酸 (51 μl) を加え室温で30分間攪拌した。反応混合物にソジウムトリアセトキシボロヒドリド (248mg) を加え、室温で16時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をNH型のシリカゲル (富士シリシア化学株式会社製 Chromatorex) カラムクロマトグラフィーでメタノールとクロロホルムの混合溶媒を用いて精製し、3-[5-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-4-(4-メチルチアゾール-2-イル)イミダゾール-2-イル]プロピルジメチルアミン (74mg) を得た。

^1H NMR (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.82 (2H, tt, $J = 7.7, 6.9\text{Hz}$), 2.15 (6H, s), 2.28 (2H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 2.35 (3H, d, $J = 0.9\text{Hz}$), 2.66 (2H, t, $J = 7.7\text{Hz}$), 6.07 (2H, s), 6.99 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.09 (1H, d, $J = 0.9\text{Hz}$), 7.46 (1H, bd, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.75 (1H, bs), 12.33 (1H, bs)

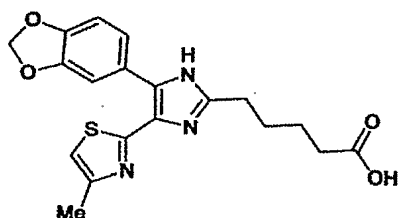
【0105】

実施例9

化合物41の合成

【0106】

【化27】



【0107】

(1) 実施例1の(2)で合成した化合物1-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-

2-(4-メチルチアゾール-2-イル)-エタン-1,2-ジオン (1.50g) とメチル-6-オキソヘキサノアート (1.38g) のテトラヒドロフラン (20ml) とメタノール (10ml) の混合溶液に酢酸アンモニウム (4.20g) を加え、還流条件下で4時間攪拌した。溶媒を留去後、クロロホルムで希釈し、飽和炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーでメタノールとクロロホルムの混合溶媒を用いて精製し、5-[5-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-4-(4-メチルチアゾール-2-イル)イミダゾール-2-イル]ペンタン酸メチルエステル (797mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.67-1.90 (4H, m), 2.39 (2H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 2.43 (3H, d, $J = 1.1\text{Hz}$), 2.81 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.69 (3H, s), 6.00 (2H, s), 6.69 (1H, bs), 6.86 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.17-7.37 (2H, m)

【0108】

(2) 5-[5-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-4-(4-メチルチアゾール-2-イル)イミダゾール-2-イル]ペンタン酸メチルエステル (767mg) のメタノール (25ml) 溶液に水酸化ナトリウム (227mg) 水 (10ml) 溶液を加え還流条件下1時間攪拌した。2mol/lの塩酸水溶液で中和後、クロロホルムで2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、5-[5-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-4-(4-メチルチアゾール-2-イル)イミダゾール-2-イル]ペンタン酸 (790mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.82 (2H, m), 2.05 (2H, m), 2.42 (3H, s), 2.53 (2H, t, $J = 6.8\text{Hz}$), 3.28 (2H, t, $J = 7.8\text{Hz}$), 6.03 (2H, s), 6.89 (1H, d, $J = 0.9\text{Hz}$), 6.89 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.14 (1H, d, $J = 1.7\text{Hz}$), 7.20 (1H, dd, $J = 8.1, 1.7\text{Hz}$)

【0109】

対応する原料を用いて実施例9と同様の操作を行い、表1に示した化合物34, 37, 39を得た。

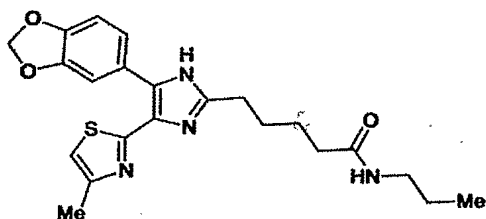
【0110】

実施例10

化合物42の合成

【0111】

【化28】



【0112】

実施例9で合成した化合物5-[5-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-4-(4-メチルチアゾール-2-イル)イミダゾール-2-イル]ペンタン酸 (120mg) と n-プロピルアミン (21mg) と 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物 (49mg) のジメチルホルムアミド (1.2ml) 溶液に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩 (69mg) を加え室温で一晩攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーでメタノールとクロロホルムの混合溶媒を用いて精製し、N-プロピル-5-[5-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-4-(4-メチルチアゾール-2-イル)イミダゾール-2-イル]ペンタンアミド (51mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.91 (3H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 1.51 (2H, qt, $J = 7.3$

, 7.3Hz), 1.69-1.91 (4H, m), 2.27 (2H, t, $J = 6.4\text{Hz}$), 2.44 (3H, d, $J = 0.9\text{Hz}$), 2.84 (2H, t, $J = 6.7\text{Hz}$), 3.21 (2H, td, $J = 7.3, 6.1\text{Hz}$), 5.76 (1H, bs), 6.00 (2H, s), 6.71 (1H, d, $J = 0.9\text{Hz}$), 6.86 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.33 (1H, bd, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.43 (1H, bs)

【0113】

対応する原料を用いて実施例10と同様の操作を行い、表1に示した化合物35, 36, 38, 40, 43, 44を得た。

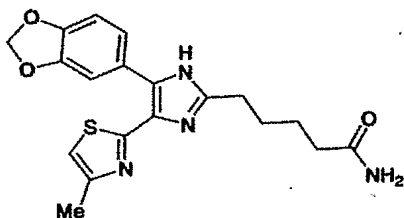
【0114】

実施例11

化合物45の合成

【0115】

【化29】



【0116】

実施例9で合成した化合物5-[5-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-4-(4-メチルチアゾール-2-イル)イミダゾール-2-イル]ペンタン酸(131mg)のクロロホルム(1ml)溶液に塩化チオニル(0.3ml)を加え還流条件下2時間半攪拌した。反応混合物から溶媒を留去後、28%アンモニア水溶液を加え、クロロホルムで2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーでメタノールとクロロホルムの混合溶媒を用いて精製し、5-[5-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-4-(4-メチルチアゾール-2-イル)イミダゾール-2-イル]ペンタンアミド(42mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.48-1.75 (4H, m), 2.09 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.34 (3H, d, $J = 1.0\text{Hz}$), 2.64 (2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 6.07 (2H, s), 6.72 (1H, bs), 6.99 (1H, d, $J = 8.2\text{Hz}$), 7.09 (1H, d, $J = 1.0\text{Hz}$), 7.26 (1H, bs), 7.50 (1H, dd, $J = 8.2, 1.7\text{Hz}$), 7.82 (1H, d, $J = 1.7\text{Hz}$), 12.21 (1H, bs)

【0117】

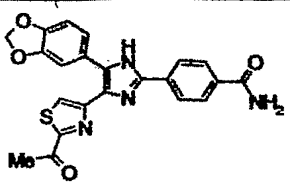
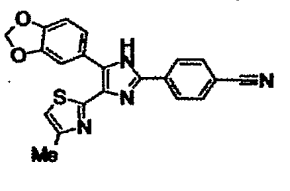
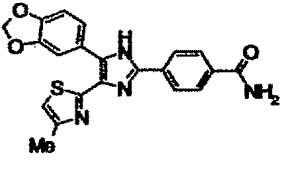
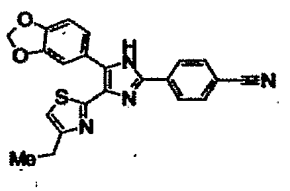
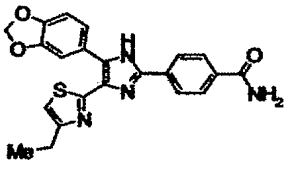
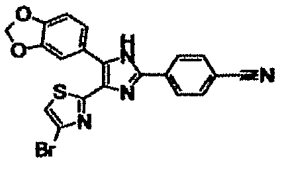
【表1】

表1

化合物番号	化合物構造式	融点(°C)	¹ H NMR
化合物1			(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 6.11 (2H, s), 7.07 (1H, d, J = 7.9Hz), 7.52 (1H, bd, J = 7.9Hz), 7.61-7.72 (2H, m), 7.81 (1H, d, J = 3.4Hz), 7.98 (2H, d, J = 8.4Hz), 8.27 (2H, d, J = 8.4Hz), 13.10 (1H, bs)
化合物2		248.0-249.0	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 6.11 (2H, s), 7.06 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.43 (1H, bs), 7.53 (1H, bd, J = 7.8Hz), 7.60-7.70 (2H, m), 7.80 (1H, d, J = 3.3Hz), 7.93-8.07 (3H, m), 8.16 (2H, d, J = 8.2Hz), 12.90 (1H, bs)
化合物3			(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 7.65 (1H, m), 7.92 (1H, d, J = 3.3Hz), 8.02 (2H, d, J = 8.2Hz), 8.08 (1H, d, J = 3.3Hz), 8.24 (1H, m), 8.46 (2H, d, J = 8.2Hz), 8.75-9.00 (2H, m)
化合物4		255.5-256.0	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 7.34-7.48 (2H, m), 7.77 (1H, d, J = 3.3Hz), 7.88-8.10 (5H, m), 8.25-8.40 (2H, m), 8.74 (1H, d, J = 4.0Hz), 9.05 (1H, m), 13.41 (1H, bs)
化合物5			(300 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1.69 (3H, d, J = 6.5Hz), 5.19 (1H, q, J = 6.5Hz), 6.02 (2H, s), 6.89 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.13-7.23 (2H, m), 7.34 (1H, s), 7.72 (2H, d, J = 8.7Hz), 8.04 (2H, d, J = 8.7Hz), 10.64 (1H, bs)
化合物6		140.0-148.0	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 1.47 (3H, m), 4.95 (1H, m), 5.95-6.28 (3H, m), 6.93 (1H, m), 7.13-7.45 (3H, m), 7.68 (1H, m), 7.90-8.05 (3H, m), 8.15 (2H, d, J = 8.1Hz), 12.72 (1H, m)

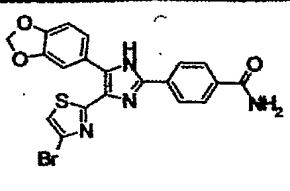
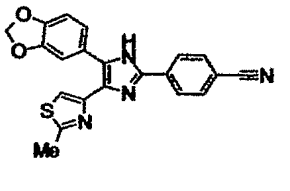
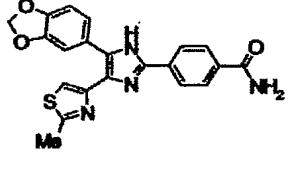
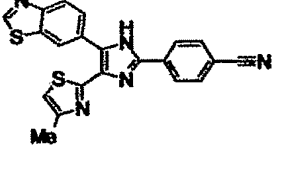
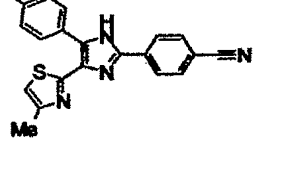
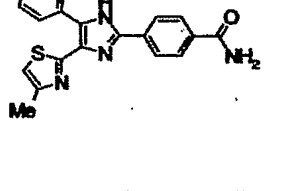
【0118】

【表 2】

化合物7		153.0-159.0	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 2.57 (3H, s), 6.07 (2H, s), 7.02 (1H, bs), 7.25-7.47 (3H, m), 7.94-8.05 (3H, m), 8.17 (2H, d, J = 8.5Hz), 8.26 (1H, s), 12.85 (1H, bs)
化合物8			(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 2.36 (3H, s), 6.10 (2H, s), 7.06 (1H, d, J = 7.6Hz), 7.20 (1H, s), 7.55 (1H, bd, J = 7.6Hz), 7.73 (1H, bs), 7.97 (2H, d, J = 8.3Hz), 8.26 (2H, d, J = 8.3Hz), 13.05 (1H, bs)
化合物9		276.0-277.0	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 2.36 (3H, s), 6.10 (2H, s), 7.05 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.18 (1H, s), 7.42 (1H, bs), 7.58 (1H, bd, J = 8.1Hz), 7.75 (1H, bs), 7.94-8.08 (3H, m), 8.15 (2H, d, J = 8.2Hz), 12.87 (1H, bs)
化合物10			(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 1.26 (3H, t, J = 7.6Hz), 2.71 (2H, q, J = 7.6Hz), 6.10 (2H, s), 7.05 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.21 (1H, s), 7.58 (1H, bd, J = 8.1Hz), 7.80 (1H, bs), 7.97 (2H, d, J = 8.4Hz), 8.26 (2H, d, J = 8.4Hz), 13.05 (1H, bs)
化合物11		259.5-261.5	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 1.26 (3H, t, J = 7.5Hz), 2.71 (2H, q, J = 7.5Hz), 6.10 (2H, s), 7.05 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.19 (1H, s), 7.42 (1H, bs), 7.59 (1H, bd, J = 8.1Hz), 7.82 (1H, bs), 7.99 (2H, d, J = 8.2Hz), 8.04 (1H, bs), 8.15 (2H, d, J = 8.2Hz), 12.87 (1H, bs)
化合物12			(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 6.12 (2H, s), 7.08 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.49 (1H, bd, J = 8.4Hz), 7.63 (1H, bs), 7.75 (1H, s), 7.97 (2H, d, J = 8.2Hz), 8.25 (2H, d, J = 8.2Hz)

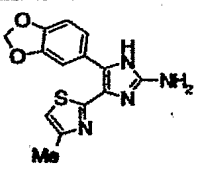
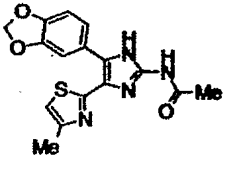
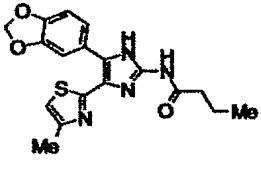
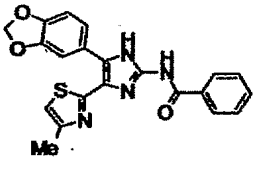
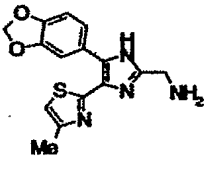
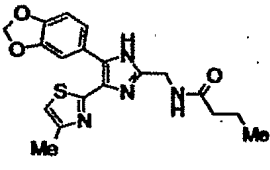
【0119】

【表 3】

化合物13		273.0-275.5	(300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 6.12 (2H, s), 7.08 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.38-7.53 (2H, m), 7.63 (1H, bs), 7.74 (1H, s), 7.99 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.04 (1H, bs), 8.14 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 13.03 (1H, bs)
化合物14			(300 MHz, CDCl $_3$) δ ppm: 2.74 (3H, s), 6.01 (2H, s), 6.88 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.14-7.24 (3H, m), 7.70 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.05 (2H, d, $J = 8.7$ Hz)
化合物15		172.5-174.0	(300 MHz, CDCl $_3$) δ ppm: 2.76 (3H, s), 6.01 (2H, s), 6.89 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.15-7.25 (3H, m), 7.89 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.04 (2H, d, $J = 8.7$ Hz)
化合物16		293.5-295.0	(300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 2.35 (3H, s), 7.23 (1H, s), 7.99 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.08-8.23 (2H, m), 8.85 (1H, bs), 9.48 (1H, s), 13.32 (1H, bs)
化合物17		283.5-286.0	(300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 2.35 (3H, s), 7.21 (1H, s), 7.34 (2H, dd, $J = 8.9, 8.9$ Hz), 7.98 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.08 (2H, m), 8.26 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 13.20 (1H, bs)
化合物18		281.0-281.5	(300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 2.35 (3H, s), 7.19 (1H, s), 7.34 (2H, dd, $J = 8.6, 8.6$ Hz), 7.43 (1H, bs), 7.94-8.24 (7H, m), 13.02 (1H, bs)

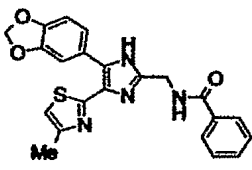
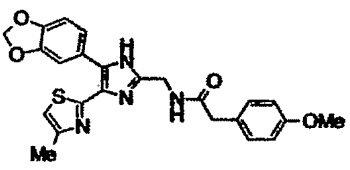
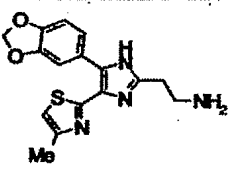
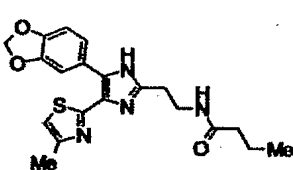
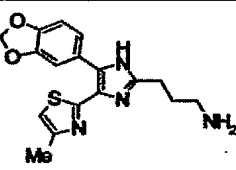
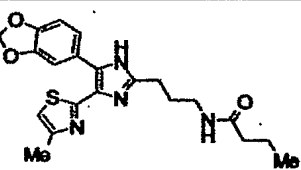
【0120】

【表 4】

化合物19		205.5-208.0	(300 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 2.39 (3H, d, J = 0.9Hz), 6.00 (2H, s), 6.60 (1H, d, J = 0.9Hz), 6.84 (1H, d, J = 7.9Hz), 7.15 (1H, dd, J = 7.9, 1.7Hz), 7.19 (1H, d, J = 1.7Hz)
化合物20		187.5-190.0	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 2.09 (3H, s), 2.34 (3H, d, J = 0.9Hz), 6.07 (2H, s), 6.98 (1H, d, J = 8.2Hz), 7.13 (1H, d, J = 0.9Hz), 7.45 (1H, dd, J = 8.2, 1.7Hz), 7.78 (1H, d, J = 1.7Hz), 11.28 (1H, bs), 11.76 (1H, bs)
化合物21			(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 0.93 (3H, t, J = 7.3Hz), 1.63 (2H, qt, J = 7.3, 7.3 Hz), 2.28-2.41 (5H, m), 6.07 (2H, s), 6.98 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.12 (1H, s), 7.46 (1H, bd, J = 8.1Hz), 7.79 (1H, bs), 11.25 (1H, bs), 11.78 (1H, bs)
化合物22		230.5-235.5	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 2.36 (3H, s), 6.08 (2H, s), 7.01 (1H, d, J = 8.2Hz), 7.15 (1H, d, J = 1.1Hz), 7.48-7.68 (4H, m), 7.83 (1H, bs), 8.09 (2H, J = 8.5Hz), 11.57 (1H, bs), 12.21 (1H, bs)
化合物23			(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 2.34 (3H, d, J = 0.9Hz), 3.71 (2H, s), 6.07 (2H, s), 7.00 (1H, d, J = 8.2Hz), 7.10 (1H, d, J = 0.9Hz), 7.47 (1H, dd, J = 8.2, 1.7Hz), 7.75 (1H, bs)
化合物24		181.0-184.0	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 0.88 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.54 (2H, qt, J = 7.4, 7.4Hz), 2.12 (2H, t, J = 7.4Hz), 2.34 (3H, s), 4.31 (2H, d, J = 5.4Hz), 6.07 (2H, s), 7.00 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.12 (1H, d, J = 0.8Hz), 7.47 (1H, bs), 7.77 (1H, bs), 8.30 (1H, t, J = 5.4Hz), 12.45 (1H, bs)

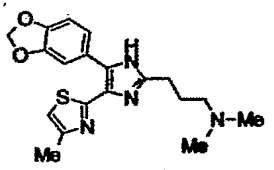
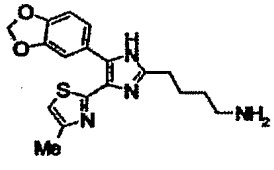
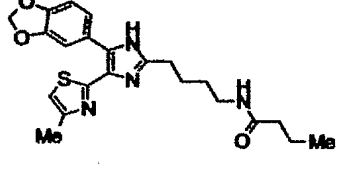
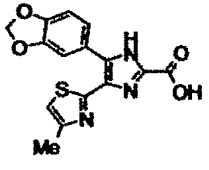
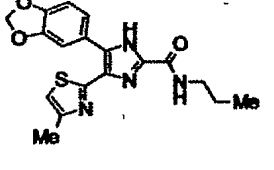
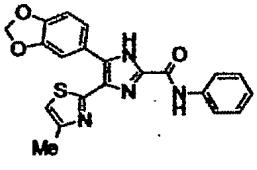
【0121】

【表 5】

化合物25		225.0-228.5	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 2.34 (3H, s), 4.55 (2H, d, J = 5.4Hz), 6.07 (2H, s), 7.00 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.11 (1H, s), 7.42-7.59 (4H, m), 7.77 (1H, bs), 7.92 (2H, d, J = 8.4Hz), 8.32 (1H, t, J = 5.4Hz), 12.51 (1H, bs)
化合物26		177.5-180.0	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 2.34 (3H, s), 3.42 (2H, s), 3.72 (3H, s), 4.31 (2H, d, J = 5.3Hz), 6.07 (2H, s), 6.85 (2H, J = 8.6Hz), 7.01 (1H, d, J = 8.2Hz), 7.13 (1H, d, J = 0.9Hz), 7.22 (2H, J = 8.6Hz), 7.48 (1H, dd, J = 8.2, 1.7Hz), 7.78 (1H, d, J = 1.7Hz), 8.53 (1H, t, J = 5.3Hz), 12.48 (1H, bs)
化合物27			(300 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 2.44 (3H, d, J = 0.9Hz), 2.91 (2H, t, J = 5.9Hz), 3.18 (2H, t, J = 5.9Hz), 6.00 (2H, s), 6.70 (1H, d, J = 0.9Hz), 6.86 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.24 (1H, dd J = 8.1, 1.7Hz), 7.36 (1H, d, J = 1.7Hz)
化合物28		148.0-150.0	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 0.83 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.50 (2H, qt, J = 7.4, 7.4Hz), 2.04 (2H, t, J = 7.4Hz), 2.34 (3H, s), 2.79 (t, J = 7.3Hz), 3.42 (2H, td, J = 7.3, 5.4Hz), 6.07 (2H, s), 7.00 (1H, d, J = 7.9Hz), 7.10 (1H, s), 7.51 (1H, bd, J = 7.9Hz), 7.82 (1H, bs), 7.94 (1H, t, J = 5.4Hz), 12.29 (1H, bs)
化合物29			(200 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1.90 (2H, tt, J = 6.4, 6.4Hz), 2.43 (3H, d, J = 0.9Hz), 2.84-3.01 (4H, m), 5.99 (2H, s), 6.69 (1H, d, J = 0.9Hz), 6.84 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.26 (1H, dd J = 8.1, 1.7Hz), 7.38 (1H, d, J = 1.7Hz)
化合物30		134.0-139.0	(300 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 0.96 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.69 (2H, qt, J = 7.4, 7.4Hz), 1.80-1.94 (2H, m), 2.22 (2H, t, J = 7.4Hz), 2.45 (3H, d, J = 0.9Hz), 2.79 (t, J = 6.2Hz), 3.40 (2H, td, J = 6.2, 5.9Hz), 5.99 (2H, s), 6.03 (1H, bs), 6.72 (1H, s), 6.87 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.39 (1H, bd, J = 8.1Hz), 7.55 (1H, bs)

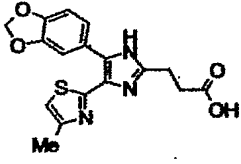
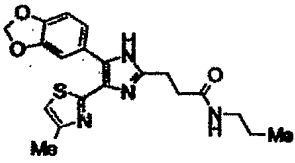
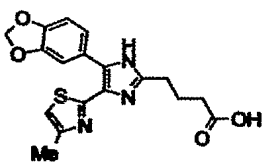
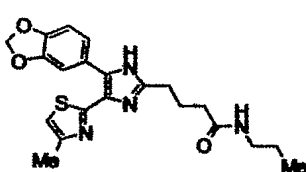
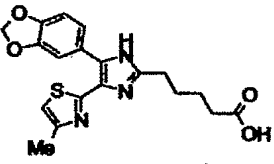
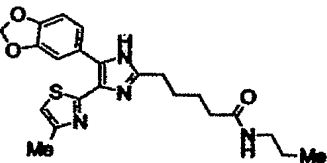
【0122】

【表 6】

化合物31			(200 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.82 (2H, tt, $J = 7.7, 6.9$ Hz), 2.15 (6H, s), 2.28 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 2.35 (3H, d, $J = 0.9$ Hz), 2.66 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 6.07 (2H, s), 6.99 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.09 (1H, d, $J = 0.9$ Hz), 7.46 (1H, bd, $J = 8.1$ Hz), 7.75 (1H, bs), 12.33 (1H, bs)
化合物32			(300 MHz, CDCl $_3$) δ ppm: 1.57 (2H, tt, $J = 7.4, 7.4$ Hz), 1.86 (2H, tt, $J = 7.4, 7.4$ Hz), 2.42 (3H, d, $J = 0.9$ Hz), 2.74-2.86 (4H, m), 6.00 (2H, s), 6.68 (1H, d, $J = 0.9$ Hz), 6.85 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.21 (1H, dd, $J = 8.1, 1.7$ Hz), 7.28 (1H, bs)
化合物33		132.0-133.0	(300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 0.83 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.38-1.58 (4H, m), 1.69 (2H, tt, $J = 7.4, 7.4$ Hz), 2.02 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.34 (3H, s), 2.65 (t, $J = 7.5$ Hz), 3.07 (2H, td, $J = 7.5, 5.4$ Hz), 6.06 (2H, s), 6.99 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.09 (1H, d, $J = 0.9$ Hz), 7.50 (1H, bd, $J = 8.2$ Hz), 7.77 (1H, t, $J = 5.4$ Hz), 7.82 (1H, bs), 12.20 (1H, bs)
化合物34			(300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 2.34 (3H, d, $J = 0.9$ Hz), 6.08 (2H, s), 6.99 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.21 (1H, d, $J = 0.9$ Hz), 7.48 (1H, dd, $J = 8.2, 1.7$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 1.7$ Hz)
化合物35		208.5-210.0	(300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 0.89 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.56 (2H, qt, $J = 7.3, 7.3$ Hz), 2.34 (3H, s), 3.24 (2H, td, $J = 7.3, 5.4$ Hz), 6.07 (2H, s), 6.97 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.20 (1H, s), 7.45 (1H, bd, $J = 8.2$ Hz), 7.58 (1H, bs), 8.42 (1H, t, $J = 5.4$ Hz), 13.45 (1H, bs)
化合物36		230.5-231.5	(300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 2.36 (3H, s), 6.08 (2H, s), 6.99 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.12 (1H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.24 (1H, s), 7.37 (2H, dd, $J = 7.5, 7.3$ Hz), 7.47 (1H, bd, $J = 7.9$ Hz), 7.60 (1H, bs), 7.85 (2H, $J = 7.5$ Hz), 10.26 (1H, bs), 13.68 (1H, bs)

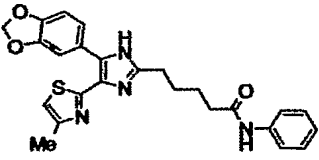
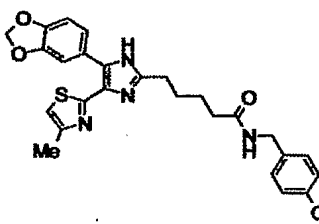
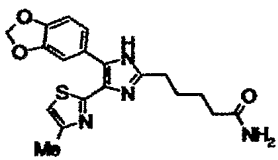
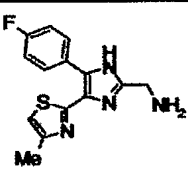
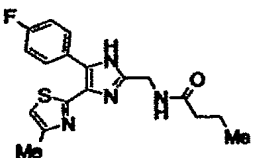
【0123】

【表7】

化合物37			(200 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 2.39 (3H, d, $J = 1.0$ Hz), 2.81 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.02 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 6.11 (2H, s), 7.06 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.23 (1H, d, $J = 1.0$ Hz), 7.33 (1H, dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz), 7.51 (1H, bs)
化合物38		158.0-163.5	(200 MHz, CDCl $_3$) δ ppm: 0.90 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.51 (2H, qt, $J = 7.3, 7.3$ Hz), 2.43 (3H, d, $J = 1.1$ Hz), 2.66 (2H, m), 3.10 (2H, m), 3.24 (2H, td, $J = 7.3, 5.4$ Hz), 5.91 (1H, bs), 6.00 (2H, s), 6.71 (1H, d, $J = 1.1$ Hz), 6.85 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.23 (1H, dd, $J = 8.1, 1.8$ Hz), 7.39 (1H, bs)
化合物39			(300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.93 (2H, tt, $J = 7.4, 7.4$ Hz), 2.26-2.41 (5H, m), 2.68 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 6.06 (2H, s), 6.99 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.10 (1H, s), 7.51 (1H, bd, $J = 8.2$ Hz), 7.82 (1H, bs), 12.08 (1H, bs), 12.25 (1H, bs)
化合物40		75.0-79.0	(300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 0.84 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.40 (2H, qt, $J = 7.3, 7.3$ Hz), 1.92 (2H, tt, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 2.15 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.34 (3H, s), 2.64 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.00 (2H, td, $J = 7.3, 5.4$ Hz), 6.07 (2H, s), 6.99 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.10 (1H, s), 7.51 (1H, bd, $J = 8.1$ Hz), 7.81 (1H, t, $J = 5.4$ Hz), 7.83 (1H, bs), 12.24 (1H, bs)
化合物41			(300 MHz, CDCl $_3$) δ ppm: 1.82 (2H, m), 2.05 (2H, m), 2.42 (3H, s), 2.53 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.28 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 6.03 (2H, s), 6.89 (1H, d, $J = 0.9$ Hz), 6.89 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.14 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 7.20 (1H, dd, $J = 8.1, 1.7$ Hz)
化合物42			(300 MHz, CDCl $_3$) δ ppm: 0.91 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.51 (2H, qt, $J = 7.3, 7.3$ Hz), 1.69-1.91 (4H, m), 2.27 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 2.44 (3H, d, $J = 0.9$ Hz), 2.84 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 3.21 (2H, td, $J = 7.3, 6.1$ Hz), 5.76 (1H, bs), 6.00 (2H, s), 6.71 (1H, d, $J = 0.9$ Hz), 6.86 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.33 (1H, bd, $J = 8.1$ Hz), 7.43 (1H, bs)

【0124】

【表8】

化合物43			(300 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1.77-1.97 (4H, m), 2.43 (3H, d, J = 1.0Hz), 2.48 (2H, t, J = 6.3Hz), 2.89 (2H, t, J = 6.1Hz), 6.00 (2H, s), 6.71 (1H, d, J = 1.0Hz), 6.85 (1H, d, J = 7.9Hz), 7.10 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.24-7.39 (3H, m), 7.51 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.67 (1H, bs)
化合物44		182.5-185.5	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 1.52-1.74 (4H, m), 2.17 (2H, t, J = 6.1Hz), 2.34 (3H, s), 2.65 (2H, t, J = 6.5Hz), 3.69 (3H, s), 4.18 (2H, d, J = 5.9Hz), 6.07 (2H, s), 6.84 (2H, d, J = 8.8Hz), 6.99 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.09 (1H, s), 7.15 (2H, d, J = 8.8Hz), 7.51 (1H, bd, J = 8.1Hz), 7.83 (1H, bs), 8.25 (1H, t, J = 5.9Hz), 12.22 (1H, bs)
化合物45			(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 1.48-1.75 (4H, m), 2.09 (2H, t, J = 7.2Hz), 2.34 (3H, d, J = 1.0Hz), 2.64 (2H, t, J = 7.5Hz), 6.07 (2H, s), 6.72 (1H, bs), 6.99 (1H, d, J = 8.2Hz), 7.09 (1H, d, J = 1.0Hz), 7.26 (1H, bs), 7.50 (1H, dd, J = 8.2, 1.7Hz), 7.82 (1H, d, J = 1.7Hz), 12.21 (1H, bs)
化合物46			(300 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 2.42 (3H, d, J = 1.0Hz), 4.08 (2H, s), 6.71 (1H, d, J = 1.0Hz), 7.11 (2H, dd, J = 8.8, 8.8Hz), 7.71 (2H, m)
化合物47			(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 0.88 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.54 (2H, qt, J = 7.4, 7.4Hz), 2.13 (2H, t, J = 7.4Hz), 2.33 (3H, s), 4.33 (2H, d, J = 5.4Hz), 7.13 (1H, s), 7.28 (2H, dd, J = 8.9, 8.9Hz), 8.04 (2H, m), 8.32 (1H, t, J = 5.4Hz), 12.58 (1H, bs)

【0125】

試験例1

Smad2/3リン酸化阻害活性試験

文献報告例 (Inmanら, Mol Pharmacol 62, 65-74 (2002)、Yakymovychら, Biochemistry 41, 11000-11007 (2002)) に記載の方法に準拠して実施した。

【0126】

A549細胞を、プレートに播種し、10%FBSを添加したHam's F-12培地中で、一晚培養した。1 μ M濃度の被験化合物添加又は無添加の同培地と培地交換し、2時間培養を行った後、TGF- β 1を終濃度1 ng/mLとなるように添加し、さらに1時間培養を行った。培養終了時、培地を除去し、PBSで細胞を洗浄後、RIPA溶液を用いて細胞を溶解した。細胞溶解液を、抗Smad2/3抗体を用いて免疫沈降した後、ウエスタンブロット解析を行った。一次抗体としてラビット抗リン酸化セリン抗体を、二次抗体としてHRP標識した抗ラビットIgG抗体を、また検出用試薬としてECL Western blotting detection reagentsを用い、Limi-Imager F1

(Roche Diagnostics) 等を用いて発光量を測定した。

【0127】

TGF- β 1刺激によるSmad2/3リン酸化に対する化合物の阻害活性を、化合物無添加対照の発光量に対する相対値(%)として表した。

その結果、化合物9の相対値は96.9%を示した。

【0128】

試験例2

毛包細胞増殖試験

毛包細胞は、荒瀬らの方法(Araseら, J Dermatol sci 2, 66-70 (1991))に従い、ヒト抜毛髪から分離し、KGM-2(Clonetics)を用いて培養した。

毛包細胞を24穴プレートに播種して一晩培養後、化合物添加又は無添加の培地と交換し、2時間培養した。TGF- β 1を終濃度0.1 ng/mLとなるように培地に添加し、さらに72時間培養を行った後、培養終了時の細胞数をAlamar blue(和光純薬)を用いて測定した。即ち、培養終了2時間前に培地の1/10量のAlamar blue試薬を培地に添加し、培養終了時、培地の蛍光強度(Ex: 544 nm, Em: 590 nm)を測定した。

その結果、ALK5阻害活性を有する化合物が、TGF- β 1による毛包細胞の増殖抑制を完全に回復させる作用を有することが明らかになった。

【産業上の利用可能性】

【0129】

本発明の化合物は、ヒト及び動物におけるTGF- β のI型受容体であるALK5に関わる疾患、例えば抗脱毛症薬及び糖尿病性腎症治療薬として有用である。

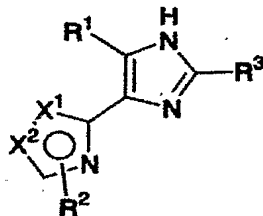
【書類名】要約書

【要約】

【課題】本発明は、TGF- β のI型受容体であるALK5を阻害する物質の提供及び新規な作用に基づく発毛剤又は育毛剤を提供すること。

【解決手段】 式

【化30】



式中、 X^1 及び X^2 は相異なって硫黄原子又は炭素原子を表し、
 R^1 はフェニル基；置換されたフェニル基；ピリジル基等を示し、
 R^2 は水素原子、ハロゲン原子、炭素原子数1～6個のアルキル基、炭素原子数1～6個のアルコキシ基、炭素原子数1～6個のアシル基又は炭素原子数1～5個のヒドロキシアルキル基を示し、
 R^3 はフェニル基；置換されたフェニル基；式 $-(CH_2)_p-A-R^4$ で示される基；又は式 $-(CH_2)_q-NR^5R^6$ で示される基を示す。} で表されるチアゾリルイミダゾール誘導体又はその医薬上許容される塩、及びこれらを有効成分とするALK5阻害剤、脱毛症治療剤又は育毛剤。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 4 - 0 6 2 3 2 1
受付番号	5 0 4 0 0 3 6 8 5 4 9
書類名	特許願
担当官	第六担当上席 0 0 9 5
作成日	平成 1 6 年 3 月 8 日

< 認定情報・付加情報 >

【提出日】 平成16年 3月 5日

特願 2 0 0 4 - 0 6 2 3 2 1

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 0 0 2 8 1 9]

1 . 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 2 2 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号

氏 名

大正製薬株式会社